

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	片野 いくみ
主 論 文 題 名				
Predominant Development of Mature and Functional Human NK Cells in a Novel Human IL-2-Producing Transgenic NOG Mouse (新規インターロイキン2産生トランスジェニックNOGマウスはヒト造血幹細胞を移植すると機能的成熟ヒトNK細胞が優位に分化する)				
(内容の要旨)				
<p>自然リンパ球に属するナチュラルキラー (natural killer : NK)細胞は末梢血リンパ球の5-20%を占め、肝臓・肺・脾臓・リンパ節などの組織に局在し、その機能の一つとしてウイルス感染細胞やがん細胞などの変異細胞の排除があげられる。ヒトNK細胞のin vivoでの機能解析のために、機能性NK細胞を十分量保持するヒト化マウスの開発が期待されているが、従来の免疫不全マウスでは、移入したヒト成熟NK細胞は短期間しか維持できず、また、ヒト造血幹細胞を移植してもヒトNK細胞の分化効率が低いことから、ヒトNK細胞のin vivo実験は難しかった。そこで本研究では、ヒトNK細胞が生理学的機能を維持したまま生体内で長期間保持されるヒト化マウスの作製を目的として、ヒトT細胞・NK細胞活性化因子であるヒトinterleukin-2 (IL-2) の遺伝子を導入したヒトIL-2トランスジェニックNOD/Shi-scid-IL-2Rγ^{null}(NOG) マウス (NOG-IL-2 Tgマウス) を樹立し、それにヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植して、ヒトNK細胞の分化と機能を検討した。</p> <p>NOG-IL-2 Tgマウスにヒト造血幹細胞を移植すると、ヒトCD56⁺NK細胞が優位に分化・増殖し、それは多様なNK受容体や KIR分子を発現する成熟NK細胞であることが明らかとなった。この成熟NK細胞には、細胞傷害能が高いCD56⁺CD16⁺分画とサイトカイン産生能が高いCD56⁺CD16⁻分画の両方が含まれ、ヒトと同様に血液・脾臓・肝臓・肺に存在していた。この成熟NK細胞はinterferon-γを産生し、細胞傷害分子granzyme Aとperforinを発現して、in vitroでヒトがん細胞株を傷害したことから、機能的なNK細胞であることが判明した。造血幹細胞を移植してヒト化したNOG-IL-2 TgマウスにNK細胞高感受性白血病細胞株K562を移植するとその増殖は抑制され、CCR4⁺ホジキンリンパ腫株L428を移植後にヒト化抗CCR4抗体 (mogamulizumab) を投与すると、抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity ; ADCC) 活性によるin vivo腫瘍抑制効果が認められた。したがって、NOG-IL-2 Tgマウスを用いて、ヒトNK細胞のin vivo抗腫瘍活性、特に新規抗腫瘍抗体のin vivoでのADCC活性の評価が可能であることが示唆された。</p> <p>以上の結果から、NOG-IL-2 Tgマウスは、ヒト造血幹細胞の移植により、細胞傷害活性およびサイトカイン産生能を有する成熟NK細胞を分化・維持できるヒト化マウスを作出できることが明らかとなり、がん免疫研究など、ヒトNK細胞の生物学的および病理学的なin vivo機能の研究に利用できるモデル動物となり得ることが示唆された。</p>				